AUS DEM PHARMAKOLOGISCHEN INSTITUT DER UNIVERSITÄT TÜBINGEN
Vorstand: Prof. Dr. F. Haffner

Modellversuche zum Mechanismus des biologischen Jonenantagonismus

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizin, Chirurgie und Geburtshilfe
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität zu Tübingen

vorgelegt von
Wilhelm Riehm
aus Herrenberg

1937

Buchdruckerei Bölzle, Tübingen, Marktgasse 10

Dekan: Prof. Dr. Dold

Berichterstatter: Prof. Dr. Haffner

Zum Druck genehmigt von der Medizinischen Fakultät
der Universität Tübingen

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Modellversuche zum Mechanismus des biologischen Jonenantagonismus.

Der von S. Ringer (1882) am Froschherz zuerst festgestellte wechselseitige Antagonismus zwischen Ca-Jonen einerseits und Na- und K-Jonen andererseits, scheint, wie umfangreiche Untersuchungen (J. Loeb, Höber, Spiro u. a.)[1]) schließen lassen, für alle „aktiven" Lebensfunktionen charakteristisch zu sein. Auch zwischen Na und K besteht, wenigstens in gewissem Umfange, ein solcher wechselseitiger Antagonismus. Über den chemischen oder physikalischen Mechanismus dieser biologischen Elementarwirkung der Jonen konnten bisher keine genaueren Vorstellungen entwickelt werden. Es wurden zwar einige Kolloidmodelle gefunden, die im Reagensglas einen solchen antagonistischen Effekt von Jonen auf die Stabilität von Kolloiden oder ihren Quellungszustand aufweisen. Es sind hier die Versuche über Antagonismus ein- und zweiwertiger Jonen bei der Fällung von Arsensulfid (Linder und Picton)[2]), der Quellung von Schwefelsol (Freundlich und P. Scholz)[3]) von Gelatine, der Löslichkeitsbeeinflussung von Aminosäuren (Spiro)[4]) zu nennen. Besondere Beachtung fanden die Beobachtungen von Neuschlosz[5]) am Ei-Lecithin. Neuschlosz fand, daß die Oberflächenspannung von wässerigen Lecithinlösungen, die infolge des Lecithingehaltes niedriger liegt als bei reinem Wasser, durch Zusatz von Na Cl, K Cl und Ca Cl_2 in allen untersuchten Konzentrationen erhöht wird, was er auf eine in anderen Versuchen auch direkt festgestellte Dispersitätsverringerung des Lecithins zurückführt, daß aber diese in der Erhöhung der Oberflächenspannung zum Ausdruck kommende Dispersitätsverringerung des Lecithins bei Verwendung bestimmter Mischungen von Alkali- und Erdalkalisalz fast vollkommen verschwindet. Das vorliegende Material läßt erkennen, daß es die Wasser-„Löslichkeit", die sogenannte Hydrophilie der Kolloide ist, an der die antagonistische Wirkung der Jonen angreift und es lassen sich in der Tat die

[1]) Vgl. die Zusammenstellung von Hoeber, Physikal. Chemie der Zelle und der Gewebe. 5. Aufl.

[2]) zit. nach Hoeber, l. c., S. 243, 650 ff.

[3]) Freundlich, Kapillarchemie, 2. Aufl. S. 635.

[4]) Zit. nach Hoeber, S. 280.

[5]) Neuschlosz, Plügers Arch. 181, 17, (1920), ferner 187, 136 (1921) und Handovsky, ebenda 185, 7 (1920).

eintretenden Wirkungen leicht als Folgen der auch sonst nachweisbaren negativ hydratisierenden Eigenschaften der Ca- und der positiv hydratisierenden der Na- und K-Jonen verstehen (Freundlich). Durch welche intimeren chemischen oder physikalischen Vorgänge aber diese Hydratationsbeeinflussung der Kolloide zustande kommt, ist in der Literatur bisher kaum diskutiert worden. Hoeber[6]) weist noch besonders auf die Merkwürdigkeit hin, daß bei den dem physiologischen Jonenantagonismus analogen Modellversuchen Erdalkali und Alkali, trotzdem sie für sich allein in gleichem Sinn wirken, sich in der Kombination antagonisieren.

Anläßlich von Versuchen von Professor Haffner und Dr. Thomae über die gerinnungsfördernde Wirkung verschiedener Phosphatide wurden Flockungserscheinungen verschiedenen Grades im Serum beobachtet. Das gab die Veranlassung, den Einfluß der Serumelektrolyte auf die verwendeten Phosphatide zu untersuchen. Die Ergebnisse dieser Versuche führten dann zur Ausdehnung der Untersuchung auf eine Reihe anderer Kolloide. Mit diesen Untersuchungen beschäftigt sich die vorliegende Arbeit, die ich auf Veranlassung von Professor Haffner ausgeführt habe.

Im allgemeinen wurde bei den folgenden Versuchen so vorgegangen, daß im Reagensglas zu der zu prüfenden Kolloidlösung (2 ccm) kleine, die Kolloidkonzentration nicht wesentlich ändernde, Zusätze (0,2 ccm) der Salzlösungen, oder umgekehrt zu den auf ihre Wirkung zu untersuchenden Salzkonzentrationen (2—5 ccm) kleine Mengen (0,2—0,5 ccm) des Kolloids zugesetzt wurden. Ein prinzipieller Unterschied dieser beiden Anordnungen besteht nicht, wenn bei den Versuchen mit Salzgemischen die einzelnen Salze vorher gemischt werden, nachher also auf das Kolloid gleichzeitig zur Einwirkung kommen. In den folgenden Tabellen ist daher durchweg die im endgültigen Reaktionsgemisch resultierende Konzentration an Kolloid und Elektrolyt angegeben. Die so hergestellten Reaktionsgemische zeigten in entsprechender Konzentration alle Übergänge von einer sofortigen grobflockigen Ausfällung des Kolloids bis zur Wirkungslosigkeit (in den Grenzen unserer Beobachtungsmethode). Die Intensität der Wirkung wurde bei Orientierungsversuchen nach den leicht feststellbaren offensichtlichen Stabilitätsänderungen: klar, opak, milchig trüb, flockig und ausgeflockt bezeichnet. Zur Feststellung feinerer Intensitätsunterschiede wurde die Wirkung durch Vergleich mit einer Flockungsstandardreihe (Kolloid mit verschiedenen Ca Cl_2-Konzentrationen) bestimmt. Bei derartigen Flockungsreaktionen spielt der Zeitfaktor eine wesentliche Rolle. Die Beobachtungen wurden daher meistens

[6]) Hoeber, p. 280.

von der ersten Minute nach Mischung bis auf mehrere Tage ausgedehnt. Für die Festlegung der Wirksamkeit wurde die — für die verschiedenen Kolloide verschieden lange — günstigste Beobachtungszeit gewählt.

I. Die Wirkung der Jonen auf die Kolloidstabilität.

1. Versuche mit verschiedenen Phosphatiden.

Für die Versuche standen folgende Phosphatide zur Verfügung: Lecithin aus Ei, Synthetisches Lecithin nach Grün, Pflanzliches Lecithin, Gehirnlecithin, Leberlecithin, Lecithin aus Rinderherz, Kephalin *), Sphingomyelin *).

Die „Lösungen" der Phosphatide wurden durch Anreiben mit destilliertem Wasser hergestellt. Schon dabei zeigte sich eine sehr verschiedene „Löslichkeit", alle Übergänge von der nur kurzlebigen, feinflockigen Suspension des synthetischen Lecithins bis zu tagelang stabilen opaken Lösungen.

Tabelle 1

1 %	H_2O	1/3 mol NaCl	1/3 m. KCl	1/100 m. $CaCl_2$	1/3 m. NaCl 1/100 m. $CaCl_2$	1/3 m. KCl 1/100 m. $CaCl_2$
I. synth. Lecithin	+++	++++	++++	++++ ×	++++ ××	++++ ××
II. Ei-Lecithin	++	+++	+++	++++	+++	+++
III. pflanzl. Lecithin	++	±	+	++++	++	+++

\+ = Trübung × = Ausflockung

Bei der Einwirkung der Jonen ergaben sich sehr deutlich Unterschiede zwischen den einzelnen Phosphatiden, wobei sich drei Reaktionstypen auseinanderhalten lassen, die in Tabelle 1 dargestellt sind. Bei Eilecithin und der Mehrzahl der anderen Lecithine trat sowohl durch Natrium wie durch Calcium eine Trübung des Lecithinsols gegenüber

*) von Professor Klenk freundlicherweise überlassen.

dem rein wässerigen Sol ein; auch die Na Cl — Ca Cl_2-Mischung trübte sich, aber schwächer. Bei synthetischem Lecithin war die Trübung bei allen Salzen stärker als im Wasser allein und am stärksten in der Mischung. Beim pflanzlichen Lecithin dagegen trat durch Natrium wie durch Kalium keine Trübung, sondern Aufhellung und ein sehr deutlicher Antagonismus gegen Calzium in der Mischung ein *).

Eilecithin zeigt somit auch in unseren Versuchen ein Verhalten, das vollkommen den Beobachtungen von Neuschlosz entspricht; wie unsere Versuche aber erkennen lassen, handelt es sich dabei um keine allgemeine Eigenschaft der Lecithine, vielleicht sogar um gar keinen besonders charakteristischen Fall, sondern eher um ein Mischergebnis aus den beiden im synthetischen und im pflanzlichen Lecithin realisierten extremen Reaktionstypen. Dafür spricht auch, daß bei anderen untersuchten Lecithinen alle möglichen weiteren Übergänge zwischen den Extremen zu beobachten waren, ferner, daß man durch Mischung von synthetischem und pflanzlichem Lecithin dieselben Mischergebnisse erzielen konnte.

Zur weiteren Klärung wurden Flockungsversuche mit Na Cl und KCl über eine größere Konzentrationsbreite ausgeführt. (Tabelle 2).

1% Pflanzliches Lecithin

Tabelle 2

	1/18 mol	1/6 mol	1/3 mol	1/2 mol	2/3 mol
NaCl	—	—	±	— XX	— XXX
KCl	±	±	+	+++	++++

Dabei ergab sich, daß auch das pflanzliche Phosphatid durch die beiden Salze gefällt wird, während in den der Fällung vorausgehenden Konzentrationen eine mehr oder weniger deutliche Aufhellung eintritt. Es sind also offenbar bei allen Phosphatiden im Prinzip zwei verschiedenartige Wirkungen der Elektrolyte auseinanderzuhalten: eine aufhellende (peptisierende) in niederen und eine flockende in höhern Konzentrationen.

Es wurde nun am pflanzlichen Lecithin der antagonistische Effekt in verschiedenen Konzentrationsbereichen geprüft.

*) Wie wir nachträglich fanden, hat schon W. Koch an einem Gehirnphosphatid diesen Antagonismus gefunden und auch seine Beziehung zum physiologischen Jonenantagonismus erörtert. Z. f. physiol. Chemie 37, S. 181 (1902).

Tabelle 3

1 %	H_2O	$^1/_2$ mol NaCl	$^1/_{100}$ mol $CaCl_2$	$^1/_2$ mol NaCl $^1/_{100}$ mol $CaCl_2$
pflanzl. Lecithin	++	XX	++++	XXX

Es ergab sich (vgl. Tabelle 1 und 3) dabei, daß auch bei diesem Phosphatid ein klarer Antagonismus nur im Bereich nicht fällender Alkalikonzentrationen ($^1/_3$ mol Na Cl) nachzuweisen ist; bei selbst schon fällenden Alkalikonzentrationen ($^1/_2$ mol Na Cl) tritt kein Antagonismus mehr ein; daraus geht u. E. hervor, daß es sich bei dem Antagonismus nicht, wie man aus den bisher vorliegenden Versuchen annehmen könnte, um eine gegenseitige Hemmung des Koagulationseffektes der einzelnen Salze handelt, sondern um eine Gegenwirkung von Peptisations- und Koagulationseigenschaften.

Über die Ursache des verschiedenen Verhaltens der Phosphatide läßt sich vorerst nur schwer Sicheres sagen, da es sich ja bei den meisten unserer Stoffe um keine chemischen Individuen handelt. Der Unterschied Lecithin-Kephalin scheint nicht entscheidend zu sein, da sich unser Kephalinpräparat ziemlich genau wie Eilecithin verhielt. Wahrscheinlich ist die Art der Fettsäure von Bedeutung, worauf das extreme Verhalten des synthetischen Lecithins hinweist, das nur gesättigte Fettsäuren enthält.

2. Versuche mit Seifen.

Nachdem in der Kombination von peptisierenden und koagulierenden Salzkonzentrationen die Bedingung für einen Antagonismus am Lecithinsol gefunden worden war, wurden entsprechende Versuche nun auch mit anderen chemisch besser definierten Kolloiden angestellt. Die bekannten Löslichkeitsunterschiede der Ca-, Na- und K-Seifen veranlaßten uns zunächst die Untersuchungen auf die Seifen auszudehnen. Es liegen über über antagonistische Jonenwirkung an Seifen bereits einige Mitteilungen vor, merkwürdigerweise aber noch nicht über die physiologisch in erster Linie interessanten Fälle des Ca/K-, Ca/Na-, Na/K-Antagonismus. Wir untersuchten die Natriumsalze von Ölsäure, Oxylölsäure (Rizinolsäure), Stearinsäure und Linolensäure, ferner auch die Seifengemische des Arzneibuches, Sapo kalinus und Sapo medicatus. Die Seifen wurden teils in einfacher wässeriger Lösung, teils zur Vermeidung wechselnder hydrolytischer Spaltung in Pufferlösungen (Acetatpuffer) untersucht, was jedoch keine wesentliche Änderung der Resultate ergab.

Schon die ersten Versuche zeigten, daß die Ölsäureseife den Antagonismus deutlich aufweist, sobald eine fällende und eine noch nicht fällende Salzkonzentration kombiniert wird und zwar sowohl zwischen Ca ($^1/_{200}$ mol) und Na ($^1/_{50}$ mol), Ca ($^1/_{100}$ mol) und K ($^1/_3$) wie auch zwischen Na ($^1/_{10}$ mol) und K ($^1/_{10}$ mol). (Tabelle 4).

Tabelle 4

1 % ca. $^1/_{40}$ mol	H_2O	NaCl		KCl		$CaCl_2$		NaCl $CaCl_2$	KCl $CaCl_2$	NaCl KCl
		$^1/_{10}$ m.	$^1/_{50}$ m.	$^1/_3$ m.	$^1/_{10}$ m.	$^1/_{100}$ m.	$^1/_{200}$ m.			
Na-oleat.	—	+++	+	+	—	+++ ××	+++ ××	++	+	—

Weniger deutlich zeigt den Antagonismus die Oxyölsäure. Die ungefähr optimalen Bedingungen hierfür liegen bei $^1/_{50}$ mol Na Cl und K Cl, $^1/_{700}$ mol Ca Cl_2 (in der Mischung). Na Cl zeigte den Antagonismus etwas deutlicher wie K Cl. Am undeutlichsten war er zu finden bei der Stearinsäure. Er ist hier nur in einem sehr engen Konzentrationsbereich angedeutet, was der geringeren Spanne zwischen den fällenden Konzentrationen der Erdalkali- und Alkalisalze entspricht. Linolensäure zeigte den Antagonismus wieder etwas deutlicher.

Das Flockungsverhalten der von uns untersuchten Seifen als solches geht aus folgender Tabelle 5 hervor:

Tabelle 5

KCl

0,33 m.	H_2O	0,00045	0,009	0,017	0,033	0,07	0,14	0,3	0,6	1,2	2,4
Na-oleat.	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
Na-ric.								±	+	+	+
Na-stear.	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
										×	×
Na-linol.	++	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+++
Sapo-kal.	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
Sapo-med.	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

NaCl

0,33 m.	H_2O	0,00045	0,009	0,017	0,033	0,07	0,14	0,3	0,6	1,2	2,4
Na-oleat.		±	±	±	±	±	±	±	±	+++	+++
											×
Na-ric.								±	++	+++	
									×	××	
Na-stear.		+	+	+	+	+	+	+	+	−	−
							×	×	×××	××<	×××
Na-linol.		+	+	+	+	+	+	+++	++++	++++	++++
Sapo-kal.		+	+	+	+	+	+	+	+	++	+++
											×
Sapo-med.		+	+	+	+	+	+	+	+	++	−

$CaCl_2$

0,33 m.	H_2O	0,00045	0,009	0,017	0,033	0,07	0,14	0,3	0,6	1,2	2,4
Na-oleat.		+	++	++	+++	+++	+++				
				××	××	××	××				
Na-ric.			++	+++	+++						
			×	××	×××						
Na-stear.		+	+	++	−	−	−				
		×	×	×	×××	×××	×××				
Na-linol.		++++	++++	++++	++++	++++	++++				
Sapo-kal.		+	++	++	+++	+++	+++				
				××	××	××	××				
Sapo-med.		+	+	++	++	++	−				
				×	×	××	×××				

3. Versuche mit gallensauren Salzen.

Bei den gallensauren Salzen liegen ähnliche Verhältnisse vor, wie bei den Seifen. Das zuerst untersuchte cholsaure Natrium zeigte den Antagonismus ziemlich undeutlich. Er war dagegen sehr schön bei desoxycholsaurem Natrium zu beobachten. (Endkonzentration des desoxycholsauren Natriums 1 : 600, des $CaCl_2$ $^1/_{30}$ molar.)

Der Antagonismus gegenüber $CaCl_2$ war bei Na Cl- und K Cl-Konzentrationen zwischen $^1/_2$ und $^1/_5$ molar sehr deutlich. Fällungen durch Na Cl waren bis zu vierfach molekularen Konzentrationen nicht zu beobachten.

4. Versuche mit Nucleinsäure und Casein.

Aber nicht nur Lipoide, auch bestimmte eiweißartige Kolloide zeigen den Jonenantagonismus. Schon bei Nucleinsäure vorhanden, tritt er ganz besonders deutlich beim Casein in Erscheinung. Seine Fällbarkeit durch Ca ist bekannt; trotz der in kolloidchemischen Experimenten so häufig benutzten Casein-Flockungsreihen, scheint aber die antagonistische Beeinflussung der Ca-Fällung durch die Alkalisalze noch nicht beobachtet worden zu sein.

Als Casein wurde Casein-Hammarsten verwendet; seine Lösung geschah in Na OH. Auch bei Casein, das meistens in Acetatpufferlösungen untersucht wurde, ist die Pufferung für den Ausfall ohne prinzipielle Bedeutung. Die günstigsten Bedingungen liegen bei Casein (1 : 1200) zwischen $^1/_{10}$ und $^1/_1$ molar Na Cl bzw. K Cl und $^1/_{30}$ molar $CaCl_2$ im Gemisch.

Weiter untersuchte Eiweißkörper, wie hitzedenaturiertes Serum- und Eieralbumin, Serumglobulin, hitze- oder alkoholdenaturiertes Hämoglobin ließen bei unserer Versuchsanordnung keinen sicheren Antagonismus beobachten, trotzdem wir die Jonenwirkung in und zu beiden Seiten des isoelektrischen Punktes der Kolloide untersucht haben. Es scheint somit so, als ob für diese antagonistische Jonenwirkung der Phosphorsäuregehalt der Nucleinsäure und des Caseins von Bedeutung wäre. Bei Zugabe von Serum und anderen Eiweißkörpern zu Lecithin bleibt die antagonistische Beeinflussung des Lecithins durch Erdalkali-Alkali erhalten.

Auch an anderen Kolloiden wie Tannin, Kongorubin ergab sich ebenfalls kein sicherer antagonistischer Effekt.

II. Die Beeinflussung des Antagonismus durch Narkotika u. a.

Die Tatsache, daß gerade lipoide Kolloide den Jonenantagonismus besonders deutlich wiedergeben, führte zu der Frage, welchen Einfluß Narkotika auf diese Modellreaktion besitzen. Man hätte vermuten können, daß in narkotikumhaltigen Lösungen die „Löslichkeit" der lipoiden Kolloide erhöht und dadurch eine Verschiebung ihres Zustandes in Richtung der Peptisation eintritt, Narkotika demnach gleichsinnige Wirkungen im Modell zeigen, wie die Alkalisalze, was ja auch, wenigstens bei oberflächlicher Betrachtung, für manche physiologischen Vorgänge gilt z. B. für die Wirkung der Alkalisalze und der Narkotika auf das Froschherz. Alle unsere diesbezüglichen vielfach modifizierten Untersuchungen mit Urethan und Chloralhydrat als Narkotika verliefen jedoch durchweg entgegengesetzt dieser Vermutung. Von den niedersten bis zu den höchsten Konzentrationen wirkten die Narkotika koagulationsverstärkend, ein Effekt, der für die Flockung nichtlipoider Kolloide bereits bekannt ist.

Auch Versuche mit Saponin, Pepton (Witte), hochwirksamem Hirudin (Titer 1 : 10 000) ergaben an Lecithinlösungen keine Verschiebungen der Jonenwirkung in Richtung einer stärkeren Peptisation.

Anhangsweise möge noch erwähnt werden, daß auch Versuche mit Alkaloiden angestellt wurden, um festzustellen, ob sich auch die spezifische antagonistische Wirkung gewisser organischer Kationen in vitro imitieren lasse.

Die Ergebnisse waren zum Teil sehr interessant. So wirkte z. B. Pilocarpin und Physostigmin auf das System Desoxycholat- Ca Cl_2 flokkungsverstärkend, Atropin dagegen flockungsverringernd; doch sind die Ergebnisse in ihrer Gesamtheit noch so undurchsichtig, daß die weitere Bearbeitung der Frage späteren Versuchen vorbehalten werden muß.

III. Der Mechanismus der Jonenwirkung.

Für die den biologischen Antagonismus am besten wiedergebenden Kolloide und auch für Ölsäure und Desoxycholsäure ist charakteristisch, daß sie nach folgender Wirkungsreihe ausgefällt werden:

$$K < Na <<< Ca.$$

Für die Ausflockung ist offenbar das Kation entscheidend, was verständlich ist, da die erwähnten Stoffe typische Anionen darstellen. Man kann daher auch die Bildung schwer löslicher, salzartiger Neutralteile

von dem Typus [(Kolloidanian)$_2$ Ca] und [(Kolloidanion) Na] als Ursache der Fällung ansehen und es liegt nahe, die Peptisation durch die Alkalisalze als Folge einer doppelsalzartigen Komplexbildung aufzufassen etwa nach dem Schema:

$$[(\text{Kolloidanion})_2\ \text{Ca}]\ \text{Cl}' - \text{K}^{\cdot}.$$

Eine einfache Verdrängung des Ca aus der Oberfläche der Kolloidteilchen durch K oder Na infolge Massenwirkung scheint uns unwahrscheinlicher.

Zu erwähnen wäre noch, daß bei Anwendung von Na- und K-Konzentrationen, die noch weit unter der Kolloidfällungskonzentration der Alkalijonen liegen, Na Cl eher etwas stärker auf die Ca-Kolloid-flockung (peptisierend) wirkt als K Cl. Erst wenn man sich der Fällungskonzentration des Na-Jons nähert, tritt ein Unterschied in der Weise auf, daß K Cl stärker aufhellt als Na Cl. Dieses hängt offensichtlich damit zusammen, daß bei noch höheren Konzentrationen die Fällungswirkung der Alkalikationen in Erscheinung tritt und dabei, wie aus den Tabellen ersichtlich, $Na^{\cdot}$ stärker koagulierend wirkt als K. Es ist also wohl so, daß zwischen $Na^{\cdot}$ und $K^{\cdot}$ kein großer Unterschied der Peptisationswirkung an sich besteht, und daß nur infolge der stärkeren Fällungswirkung von $Na^{\cdot}$ in höheren Konzentrationen der resultierenden Peptisationseffekt für $K^{\cdot}$ größer wird. In diesem Konzentrationsbereich ist dann auch ein Antagonismus zwischen fällendem $Na^{\cdot}$ und lösendem $K^{\cdot}$ nachzuweisen.

Lebenslauf.

Ich, Wilhelm Riehm, geboren am 10. November 1907 in Herrenberg, bin der Sohn des verstorbenen praktischen Arztes Wilhelm Riehm aus Affstätt, Kreis Herrenberg und seiner Ehefrau Marie, geb. Thiemauch aus Herrenthierbach, Kreis Blaufelden.

Im Jahre 1914 kam ich in Herrenberg in die Volksschule, und 1918 in die Kadettenanstalt nach Karlsruhe. Nach Auflösung der Kadettenanstalten kam ich 1919 wieder in die Realschule nach Herrenberg. Von Untersekunda ab besuchte ich die Oberrealschule in Tübingen, dort machte ich auch 1927 meine Reifeprüfung. Nach meiner Schulzeit war ich vom Frühjahr 1927 bis Herbst 1928 als Kraftfahrer bei der Reichswehr.

Im Wintersemester 1928/29 begann ich mit dem Studium der Medizin. Ich besuchte die Universitäten Tübingen, Hamburg und Greifswald. 1934 machte ich an der Universität Tübingen mein Staatsexamen.